

Krabbamein í ristli og endaparmi

Sigurdís Haraldsdóttir¹ lækni, Hulda M. Einarsdóttir² lækni, Agnes Smáradóttir³ lækni, Aðalsteinn Gunnlaugsson⁴ lækni, Þorvarður R. Hálfðanarson⁵ lækni

ÁGRIP

Krabbamein í ristli og endaparmi eru þriðja algengasta tegund krabbameina í hinum vestræna heimi. Algengi þeirra vex með hækkandi aldri. Æxlin eru oftast staðbundin í ristli, með eða án meinvarpa í nærlægum eitlum við greiningu en um 20% sjúklinga greinast með útbreiddan sjúkdóm. Skimun getur dregið úr tíðni krabbameina og lækkað dánartíðni. Flest vestræn lönd mæla með ristilspeglun frá 50 ára aldri. Skurðaðgerð er megináðferðin í meðferð við staðbundnum sjúkdómi en krabbameinslyfja-

meðferð eftir aðgerð getur dregið úr endurkomu, sérstaklega ef meinið hefur dreift sér til eittla. Geislameðferð, yfirleitt samhliða lyfjameðferð, er auk skurðaðgerðar ein aðalmeðferðin við endaparmskrabbameinum og er yfirleitt beitt fyrir skurðaðgerð. Við útbreiddum sjúkdómi er lyfjameðferð kjörmeðferð í flestum tilfellum en stundum má beita skurðaðgerð til brottnáms meinvarpa. Umtalsverðar framfarir hafa orðið í meðferð útbreidds sjúkdóms á síðari árum en 6 ný lyf hafa komið fram síðan 1996.

Inngangur

¹The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, ²Yale School of Medicine, Department of Gastrointestinal Surgery, ³lyflækningar krabbameina, Landspítala 150 Reykjavík, ⁴háskólasjúkrahúsinn í Lundi, Svíþjóð, ⁵Mayo Clinic Cancer Center, Division of Hematology & Medical Oncology.

Krabbamein í ristli og endaparmi eru algeng illkynja æxli af kirtilþekjuuppruna og vex nýgengi þeirra með hækkandi aldri. Þessi æxli eru nú þau þriðju algengustu sem greinast á Vesturlöndum en í um 80% tilvika greinast sjúklingar með staðbundin æxli með eða án dreifingar í nærlæga eitla. Áhættuþættir eru margvíslegir en sá sterkasti er aldur og fjölskyldusaga. Sýnt hefur verið fram á að skimun er árangursrik og lækkar dánartíðni af völdum sjúkdómsins. Mælt er með skimun frá 50 ára aldri í mörgum vestrænum löndum.^{1,2} Skurðaðgerð er meginstoð meðferðar en einnig skipar lyfjameðferð stóran sess. Mikilvægt er að gera skýran greinarmun á meðferð krabbameina í ristli og endaparmi þar sem meðferðarúrræði eru mismunandi. Geislameðferð er lykilþáttur í meðferð krabbameina í endaparmi en hefur takmarkað notagildi í ristilkrabbameini. Útbreiddur sjúkdómur er fyrst og fremst meðhöndlaður með krabbameinslyfjum þó skurðaðgerð sé stundum beitt í meðferð sjúklinga með lifrar- eða lungnameinvörp. Markmiðið með þessari yfirlitsgrein er að veita heildstætt yfirlit yfir skimun og meðferð krabbameina í ristli og endaparmi og kynna nýjungar í meðferð, en umtalsverðar framfarir hafa átt sér stað á síðastliðnum áratug, bæði á sviði skurðlækninga og með tilkomu nýrra krabbameinslyfja.

Faraldsfræði og áhættuþættir

Krabbamein í ristli og endaparmi eru þriðja algengasta illkynja æxli á Norðurlöndum og þriðja algengasta dánarorsök. Á árunum 2006 til 2010 greindust að meðaltali 74 karlar og 60 konur á ári á Íslandi og var meðalaldur við greiningu um 70 ár. Krabbamein í ristli og endaparmi nema samanlagt um 10% allra greindra illkynja æxla á Íslandi (upplýsingar af vef íslensku Krabbameinsskrárinnar, krabbameinsskra.is). Fimm ára lifun hefur aukist um 10-15% á síðustu 20 árum á Norðurlöndunum (frá um 50% upp í 65%).³ Nýgengi

virðist vera að aukast í þróunarlöndunum en standa í stað eða lækka í þróaðri löndum.⁴ Nýgengi meðal yngra fólks virðist þó vera að aukast í Bandaríkjunum⁵ en hefur ekki aukist hjá ungu fólki á Íslandi.⁶ Einnig virðist dánartíðni af völdum þessara krabbameina vera á undanhaldi meðal vestrænna þjóða.⁷ Á síðustu áratugum hefur nýgengi krabbameina hægra megin í ristli aukist og eru skýringar á því óljósar.^{7,8}

Nýgengi krabbameina í ristli og endaparmi fer hækkandi með aldri en um 40% tilfella greinast eftir 75 ára aldur.⁹ Um 40% sjúklinga greinast með sjúkdóminn á stigi I-II, 40% á stigi III og 20% á stigi IV.^{10,11} Tafla I sýnir TNM-stigun ristil- og endaparmskrabbameina. Gera má ráð fyrir að einn af hverjum 20 einstaklingum greinist með krabbamein í ristli og endaparmi á lífsleiðinni.¹² Samspil erfða og umhverfisþátta er mikilvægt í tilurð þessara krabbameina. Heilkenni Lynch (*Lynch syndrome*) veldur um 2-5% allra tilfella og ættgengt ristilsepager (*familial adenomatous polyposis*) innan við 1% allra tilfella.¹³ Sjúklingar með heilkenni Lynch greinast oftari yngri að árum (meðalaldur 45 ára) með æxli hægra megin í ristli (í 70% tilfella), oftari með fleiri en eitt æxli á sama tíma (*synchronous*) og eru í aukinni hættu á öðrum krabbameinum, svo sem leg- og eggjastokkakrabbameini, maga- og smágirniskrabbameini og krabbameini í þvagvegum.¹³ Algengi Lynch-heilkennis á Íslandi hefur ekki verið rannsakað. Sjúklingar með sögu um ristilsepa og sjúklingar með sögu um krabbamein í ristli eða endaparmi eða ristilsepa meðal nákominna ættingja eru í aukinni hættu.^{14,15} Bólgujúkdómur í görn, það er sáraristilbólga (*ulcerative colitis*) og svæðisgarnabólga (*Crohn's disease*) auka líkur á ristilkrabbameinum.¹⁶ Talið er að líkur á ristilkrabbameinum í slíkum sjúklingum séu um 15-20% eftir 30 ár og er áhættan hugsanlega meiri við sáraristilbólgu.¹⁶ Tóbaksreykingar virðast auka bæði líkur á krabbameini í ristli og endaparmi sem og dánartíðni af völdum þess.¹⁷ Líkamshreyfing,¹⁸ dagleg aspirínnotkun¹⁹ og D-vítamín með kalki²⁰ virðast hafa

Fyrirspurnir:
Þorvarður R. Hálfðanarson
halfdanarson.thorvardur@mayo.edu

Greinin barst
18. apríl 2013,
samþykkt til birtingar
13. desember 2013.

Engin hagsmunatengsl
gefin upp.

Tafla I. TNM-stigun ristil- og endaparmskrabbameins.

Frumæxli	Skýring				
Tx	Ekki unnt að meta frumæxli				
T0	Ekki merki um að frumæxli sé til staðar				
Tis	Æxlisvöxtur er innan slímhúðar				
T1	Æxlisvöxtur nær niður í slímhúðarþétt (<i>submucosa</i>)				
T2	Æxlisvöxtur nær niður í vöðvalag (<i>muscularis propria</i>)				
T3	Æxlisvöxtur nær gegnum vöðvalag inn í hálubeð eða fitu aðlægt ristli/endaparmi sem ekki er klædd hálu (<i>peritoneum</i>)				
T4a	Æxli nær gegnum hálu/skinu (<i>visceral peritoneum</i>)				
T4b	Æxli vex inn í eða er fast við aðlægt líffæri eða strúktúr				
Eitlar					
Nx	Ekki unnt að meta eitlaiferð				
N0	Engin eitlaiferð				
N1	1-3 jákvæðir eitlar				
N1a	Einn jákvæður eitill				
N1b	2-3 jákvæðir eitlar				
N1c	Æxlisútfelling (<i>tumor deposit</i>) undir hálu, í garnahengi eða í fitu aðlægt ristli / endaparmi án eitlaiferðar				
N2	4 eða fleiri jákvæðir eitlar				
N2a	4-6 jákvæðir eitlar				
N2b	7 eða fleiri jákvæðir eitlar				
Fjarmeinvörp					
Mx	Ekki unnt að meta fjarmeinvörp				
M0	Ekki merki um fjarmeinvörp				
M1	Fjarmeinvörp til staðar				
M1a	Meinvörp í einungis einu líffæri eða svæði (til dæmis lifur, lunga, eggjastokki, eða fjarlægum eitli)				
M1b	Meinvörp í fleiri en einu líffæri eða svæði eða í skinu				
Stig	T	N	M	Duke's stigun	Modified Astler-Coller
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1, T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVa	T1-T4	N0-N2	M1a	–	–
IVb	T1-T4	N0-N2	M1b	–	–

Skýring á forskrift
cTNM Clinical classification - Klínísk stigun
pTNM Pathologic classification - Meinafræðileg flokkun
yTNM Therapy - Stigun eftir formedferð
rTNM Recurrence after disease-free interval - Stigun við endurkomu meins
uTNM Ultrasonography, endosonography - Stigun við ómskoðun
aTNM Autopsy - Stigun eftir krufningu

Heimild: American Joint Committee on Cancer. 7. útgáfa. (2009)

Tafla II. Skimun fyrir krabbameinum í ristli og endaparmi hjá einstaklingum 50 ára eða eldri án sérstakra áhættupáttar.

Árleg leit að blóði í hægðum
Bugaristilspeglun á 5 ára fresti
Árleg leit að blóði í hægðum og bugaristilspeglun á 5 ára fresti
Ristilspeglun á 10 ára fresti
Skuggaefnisrannsókn með ristilinnhellingu á 5 ára fresti

verndandi áhrif. Áhrif mataræðis á tilurð krabbameina í ristli og endaparmi eru óljós. Þrátt fyrir að eldri rannsóknir hafi sýnt fram á verndandi áhrif aukinnar trefjaneyslu hafa nýrri rannsóknir dregið þá kenningu í efa.²¹ Aukin neysla grænmetis og ávaxta og minni kjötneysla virðist hugsanlega draga úr áhættu á krabbameini, sérstaklega í vinstri hluta ristils.^{22,23}

Skimun

Í flestum tilvikum er talið að ferlið frá ristilsepa til ífarandi æxlisvaxtar taki að meðaltali 10 ár.² Einungis lítill hluti ristilsepa þróar með sér illkynja breytingar með tímanum og rökrétt er að álykta að greining og meðhöndlun ristilsepa dragi úr nýgengi ristilkrabbameina. Snemmgreining virðist bæta lífslíkur. Þessar staðreyndir eru forsenda þess að mælt er með kerfisbundinni skimun krabbameina í ristli og endaparmi.^{1,2,24,25} Landlæknisembættið gaf út klínískar leiðbeiningar árið 2002 sem nálgast má á vef embættisins en þær eru komnar til ára sinna og ekki í samræmi við nýrri erlendar leiðbeiningar. Þörf er á endurnýjun hinna íslensku leiðbeininga.²⁶ Aðferðir til skimunar eru nokkrar (sjá töflu II) en þær sem oftast eru notaðar eru ristilspeglun og leit að blóði í hægðum.¹ Báðar aðferðir draga úr nýgengi og dánartíðni ristil- og endaparmskrabbameina.^{27,28} Við ristilspeglun er hægt að fjarlægja ristilsepa og afla vefjasýna. Með leit að blóði í hægðum sleppur sjúklingur við inngrip og er ef til vill líklegri til að vilja undirgangast slíka skimun. Betra næmi fæst með mótefnaprófi fyrir glóbíni (fecal immunochemical testing, FIT) og var borið saman við hefðbundið próf til leitar að blóði í saur (hemoccult-próf). Ekki var marktækur munur á tíðni ristilkrabbameina í slembirannsókn sem bar FIT saman við ristilspeglun.²⁹

Ristilspeglun á bugaristli (flexible sigmoidoscopy) er einnig nothæf við skimun og dregur úr dánartíðni af völdum ristilkrabbameina. Við þá rannsókn sjást hins vegar ekki æxli hægra megin í ristli og hún lækkar ekki dánartíðni af völdum slíkra æxla.²⁷ Tölvusneiðmyndarannsókn (TS) af ristli (CT colonography) má nota ef ristilspeglun verður ekki komið við.² Þrátt fyrir að TS af ristli sé bæði næm rannsókn og sértæk eru óþægindi sjúklings svipuð eða jafnvel meiri en við ristilspeglun og ekki hægt að taka sýni. Einnig hefur ekki verið sýnt fram á að TS sé ódýrari rannsókn en ristilspeglun. Talsverður áhugi er á að leita eftir stökkbreyttu erfðafni í hægðum, bæði DNA og RNA, og hafa rannsóknir sýnt fram á gott næmi og sértæki.² Mæling á methýleruðu DNA í blóði, svo sem septin 9, lofar einnig góðu sem skimunarpróf. Niðurstöður sem sýna fram á bættu lifun liggja ekki fyrir en slíkar rannsóknir eru í gangi. Ekki er því hægt að mæla með notkun þessara prófa utan klínískra rannsókna.

Hefja skal skimun við 50 ára aldur hjá einstaklingum án áhættu, það er hjá einstaklingum sem ekki hafa fjölskyldusögu um

ristil- eða endaparmskrabbamein, ættlæga kvilla sem auka líkur á slíkum krabbameinum eða garnaþólusjúkdóma. Mælt er með að ristilspeglun sé framkvæmd á 10 ára fresti. Ef leitað er að blóði í hægðum skyldi gera það árlega og framkvæma ristilspeglun ef blóð finnst eða ef grunsamleg einkenni eru til staðar. Ef um er að ræða fyrstu gráðu ættingja (systkini, foreldri eða afkvæmi) sem greinst hafa með krabbamein í ristli eða endaparmi, ætti að hefja skimun 10 árum fyrr en umræddur einstaklingur greindist. Sem dæmi má segja: greinist einstaklingur við 55 ára aldur skyldi hefja skimun afkvæma við 45 ára aldur. Sníða verður skimun eftir áhættu og skima ætti einstaklinga með aukna áhættu fyrr og oftar.³⁰

Einkenni, greining og stigun

Einkenni krabbameina í ristli eða endaparmi eru margvísleg og geta verið bæði langvinn og væg. Nýleg íslensk samantekt á birtingarmynd ristilkrabbameina hjá einstaklingum sem greindust frá 1955-2004 sýndi að þriðjungur sjúklinga greindist fyrir tilviljun og 5,8% sjúklinga voru yngri en 50 ára. Járnskortsblóðleysi og almenn einkenni voru algengari ef æxli voru hægra megin í ristli. Breytingar á hægðamynstri, stórsætt blóð í hægðum og hægðapörf (*tenesmus*) voru algengari ef æxli voru vinstra megin. Sjúklingar með blóð í hægðum höfðu marktækt oftar lægra TNM-stig við greiningu.¹¹ Kviðverkir og garnaþífla vegna æxlisvaxtar geta einnig verið upphafseinkenni sjúklinga.

Greining er jafnan fengin með ristilspeglun en mikilvægt er að stiga sjúkdóminn til fulls og útiloka fjarmeinvörp. Tölvusneiðmynd af kviðarholi og brjóstholi þar sem skuggaefni er gefið um munn og í æð er yfirleitt fullnægjandi. Hjá sjúklingum með endaparmskrabbamein skiptir höfuðmáli að meta staðbundna útbreiðslu sjúkdómsins en það ræður hvort geislalyfjameðferð sé beitt fyrir skurðaðgerð. Æxlisvísar, svo sem CEA (*carcinoembryonic antigen*), geta spáð fyrir um endurkomu æxlisins og svörun við meðferð (um 60% æxla mynda CEA). CEA hefur hins vegar litlu hlutverki að gegna við greiningu vegna skorts á næmi og sértæki. Rannsókn með jáeindaskanna samhliða tölvusneiðmynd (*positron emission tomography*, PET / CT) er ekki ráðlögð í uppvinnslu en má nota til að leita að frekari meinvörpum áður en lagt er í skurðaðgerð til brottnáms einangraðra lifrarmeinvarpa.³¹ Jáeindaskann er ekki áreiðanleg rannsókn fyrir æxli sem eru minni en 1 cm eða hægt vaxandi æxli. Áður en meðferð hefst er æskilegt að ræða tilfelli sjúklinga með staðbundinn sjúkdóm á sameiginlegum meðferðarfundum mismunandi sérgreina. Þetta er sérlega mikilvægt í endaparmskrabbameinum þar sem nánar samvinnu margra sérgreina er þörf.

Skurðaðgerðir við frumæxli

Lækning ristil- og endaparmskrabbameins er einungis möguleg með fullkomnu brottnámi æxlisins og gegnir skurðaðgerð því lykilhlutverki. Meirihluti sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi gengst undir skurðaðgerð.³² Markmið skurðaðgerðar er að nema brott allan æxlisvöxt með hreinum skurðbrúnum (*complete* eða *curative resection*, *R0 resection*) með að minnsta kosti 5 cm jaðri til beggja enda, viðkomandi garnaþengi, og 12-15 eitlum

hið minnsta.^{32,33} Í endaparmskrabbameini má neðri jaðar vera minni en 5 cm (sjá síðar).

Meðferð krabbameina í ristli eða endaparmi fer fyrst og fremst eftir stigi við greiningu (tafla I). Krabbamein á fyrsta og öðru stigi er fjarlægð með skurðaðgerð eingöngu. Krabbamein á þriðja stigi og einstaka mein á öðru stigi (mein sem talin eru hafa aukna hættu á endurkomu) er meðhöndlað með skurðaðgerð auk lyfja- og geislameðferðar fyrir eða eftir aðgerð. Eitlaíferð er einn mikilvægasti þátturinn í mati á horfum. Fullkominn árangur af aðgerð (*R0 resection*) er ekki talinn hafa náðst ef æxlisvöxtur er skilinn eftir, ef æxli er til staðar í skurðjaðri (hringlægum jaðri eða endum skurðsýnis, *radial* eða *proximal/distal margin*) eða ef ekki er hægt að meta stig sjúklings. T4-æxli verður að fjarlægja samlægt (*en-bloc*) með aðliggjandi líffærum eða vefjum. Horfur eru klárlega bestar eftir R0 aðgerð.^{34,35}

Áður en meðferð er hafin verður að útiloka samtíma (*synchronous*) æxli í ristli, en tíðni samtíma sepa er 28-38% og samtíma ristilkrabbameina 5%.³⁶ Tattúvering fyrir aðgerð auðveldar kennsl á æxlinu. Flestir skurðlæknar í Bandaríkjunum hreinsa ristilinn út fyrir aðgerð enda þótt sú hefð hafi í nýlegum rannsóknum ekki sýnt marktækan ávinning hvað varðar leka. Viða annars staðar, þar á meðal á Íslandi, eru skurðlæknar almennt hættir úthreinsun. Góð úthreinsun getur auðveldað brottnám, sérstaklega við kviðarholsjáraðgerð. Sýklalyf eru gefin fyrir aðgerð.

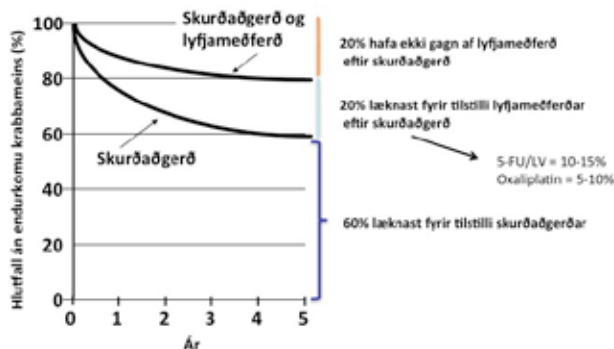
Ristilbrottnám

Ristilbrottnám er oftast gert um miðlínuskurð eða kviðarholsjá (*laparoscopy*). Fjórar stórar rannsóknir frá Bandaríkjunum, Kanada og Evrópu hafa metið skammtíma- og langtímaárangur af holsjár- aðgerð miðað við opna aðgerð við meðferð ristilkrabbameina.³⁷⁻⁴² Holsjáraðgerð er jafngild opinni aðgerð hvað varðar tíðni endurkomu krabbameins og langtímalíf. Líkur á ífarandi krabbameini í skurðsárum virðast heldur ekki meiri við holsjáraðgerð.³⁸ Sjúklingar jafna sig hraðar eftir holsjáraðgerð, hafa minni verki og þurfa síður verkjalyf. Þeir hafa aukin lífsgæði eftir tvær vikur, eru útskrifaðir fyrr heim, hafa minni skurðsár og skemmri þarmalömun.⁴³

Í upphafi aðgerðar eru kviðarhol, lifur, grindarhol og eggjastokkar metnir með meinvörp eða æxli í huga. Æxlið ætti að handfjatlá sem minnst (*no-touch technique*).⁴⁴ Staðsetning æxlis stjórnað því hvaða og hversu mikinn hluta ristils þarf að fjarlægja. Hluti ristils sem er fjarlægður markast af næringaræð æxlis með tilheyrandi sogæðum og eitlum. Enginn ávinningur er af viðtækara brottnámi.⁴⁵ Viðkomandi æð er tekin í sundur við upphaf hennar að því gefnu að nægilegu blóðflæði sé viðhaldið frá nærliggjandi æðum. Ef æxli er á mótum æða- eða sogæðasvæða verður að fjarlægja lengri ristil sem þeim svæðum nemur. Með þessu móti eru líkur mestar á því að fullnægjandi fjöldi af fráveitandi eitlum náist. Rannsóknir sýna betri lífshorfur ef teknir eru 12 eða fleiri eitlar þar sem meiri líkur eru á rétttri stigun.⁴⁶ Undirstigun (*under-staging*) getur leitt til ófullnægjandi viðbótarmeðferðar.³¹

Allan ristilinn ætti að fjarlægja í sumum tilvikum eins og í langvarandi bólgusjúkdómi í ristli, ristilsepageri eða heilkenni Lynch.

Samtíma æxli á mismunandi stöðum má fjarlægja með tveimur ristilúrnamum og tveimur tengingum með sama árangri og ef ein



Mynd 1. Áhrif lyfjameðferðar á endurkomu krabbameins á stigi III.

tenging væri gerð,⁴⁷ eða með brottnámi á nær öllum ristlinum (*subtotal colectomy*).

Markmið aðgerðar er að ná hreinum skurðbrúnum og viðkomandi garnahengi með eitlum og að framkvæma örugga og vel blöðvædda garnatengingu án togs (*tension-free*).

Lyfjameðferð að lokinni skurðaðgerð (adjuvant meðferð)

Stig krabbameins í ristli eða endaparmi spáir best fyrir um hættu á endurkomu. Ef sjúkdómurinn er á stigi I má gera ráð fyrir að 90-95% sjúklinga læknað með skurðaðgerð og að frekari meðferðar sé ekki þörf. Um 80% sjúklinga á stigi II eru taldir læknaðir með skurðaðgerð en lyfjameðferð eftir skurðaðgerð hefur ekki bætt lifun umtalsvert. Hins vegar getur lyfjameðferð dregið úr endurkomu meins af stigi II ef áhættuþættir eru til staðar, svo sem T4 æxli, há æxlisgráða, garnastífla eða garnarof vegna æxlis, ífarandi vöxtur með æðum og taugum eða þegar færri en 12 eitlar eru fjarlægðir.⁴⁸⁻⁵⁰ Því þarf að ræða ávinning og áhættu lyfjameðferðar við sjúklinga og ættu sjúklingar að taka virkan þátt í ákvarðanatöku. Gera má ráð fyrir að um 50-60% sjúklinga með krabbamein í ristli eða endaparmi á stigi III séu læknaðir með skurðaðgerð en lyfjameðferð eftir aðgerð getur lækkað dánartíðni um 10-20%. Það ber að ræða gagnsemi slíkrar meðferðar hjá öllum sjúklingum á stigi III (sjá mynd 1).^{50,51} Umtalsverður munur er á líkum á endurkomu innan stigs III (A-C) en þættir eins og fjöldi jákvæðra eitla, æxlisgráða og æxlisíferð í taugar og æðar hafa áhrif á endurkomutíðni. Til eru reiknilíkön sem hjálpa verulega til við mat á endurkomuhættu og er eitt slíkt líkan, Adjuvant! Online, aðgengilegt á slóðinni adjuvantonline.com.⁵² Í líkaninu er metinn ávinningur af meðferð á auðskiljanlegan hátt og gagnast það sjúklingum og aðstandendum við ákvarðanatökuna.

Veruleg þróun hefur orðið í lyfjameðferð þessara krabbameina á síðustu áratugum. Valið stendur milli tveggja til þriggja meðferða að lokinni aðgerð. Lyfjameðferð skal hefja innan 4-8 vikna frá skurðaðgerð ef hægt er en töf umfram þann tíma dregur úr árangri meðferðar.⁵³ Oftast er mælt með 6 mánaða meðferð með 5-flúorouracíl (5-FU), leucovorin (LV) og oxaliplatin (FOLFOX).⁵⁴ Nota má capecitabín í stað 5-FU en það er forlyf 5-FU í töfluformi.⁵⁵ Oxaliplatin hefur ekki reynst draga marktækt úr endurkomu æxlis hjá sjúklingum eldri en 70 ára og skyldi því hugleiða að beita eingöngu 5-FU/LV eða capecitabíni í 6 mánuði hjá þeim hópi.^{56,57} Oxaliplatin getur orsakað talsverðan úttaugaskaða sem getur verulega dregið úr lífsgæðum, jafnvel í mörg ár. Marksækin

(*targeted*) meðferð með VEGF-hemli (bevacizumab)⁵⁸ eða EGFR-hemli (cetuximab)⁵⁹ hefur ekki reynst gagnleg í staðbundnum sjúkdómi að aðgerð lokinni. Þrjár stórar rannsóknir eru nú í gangi erlendis þar sem styttr þriggja mánaða meðferð er borin saman við hefðbundna 6 mánaða meðferð. Ef styttri meðferðin reynist jafnvirk og hin má gera ráð fyrir að þar sparist umtalsvert fé og minni taugaskaði hljótist og meiri lífsgæði ávinnist.

Eftirlit

Um 80% af endurkomum verða á fyrstu þremur árunum eftir greiningu en einungis 1% eftir 5 ár.⁶⁰ Lítið er um góðar framskyggnar rannsóknir á gagnsemi eftirfylgdar en neðangreindar ráðleggingar styðjast við útgefna erlendar leiðbeiningar. Óljóst er hvort ávinningur sé af myndgreiningarrannsóknum við eftirfylgd sjúklinga með krabbamein á stigi I. Sama gildir um aldraða og langveika sjúklinga sem myndu ekki þola aðra skurðaðgerð eða lyfjameðferð við endurkomu æxlisins.

Eftirlit sem felur í sér reglubundnar lækneisheimsóknir, CEA-mælingu, tölvusneiðmynd af brjóst- og kviðarholi og ristilspeglun getur bætt lífshorfu samanborið við minna eftirlit^{61,62} og er því beitt á fyrstu 3-5 árum eftir greiningu sjúkdóms á stigi II eða III. Klínískar leiðbeiningar í Bandaríkjunum (NCCN) og Evrópu eru eilítið frábrugðnar en mæla með reglulegu eftirliti fyrstu 5 árin.^{31,50} Eins ættu allir sjúklingar að fara í fulla ristilspeglun við greiningu til að útiloka önnur æxli. Ristilspeglun er endurtekin einu ári eftir greiningu, eftir þrjú ár ef skoðun er eðlileg og svo á 5 ára fresti svo framarlega sem skoðun er eðlileg.⁵⁰ Óljóst er hvort það þarf að framkvæma ristilspeglun fyrr en 5 árum eftir skurðaðgerð ef um var að ræða góða speglun við greiningu en útgefnum leiðbeiningum ber ekki saman um hversu oft ætti framkvæma ristilspeglun.³⁰ Ef nýir separ finnast við speglun er ráðlagt að fjarlægja þá og endurtaka rannsóknina að ári liðnu.

Endaparmskrabbamein

Endaparmskrabbamein er skilgreint sem krabbamein með neðri mörk innan við 15 cm frá endaparmsopi (*anal verge*). Þótt endaparmskrabbamein og ristilkrabbamein hafi að miklu leyti sömu meingerð, áhættuþætti, eftirlit og meðferð útbreidds sjúkdóms er meðferð staðbundins sjúkdóms í ristli eða endaparmi talsvert ólík. Staðbundin endurkoma er algengari í endaparmskrabbameinum en ristilkrabbameinum, sérstaklega ef æxlið er innan við 12 cm frá endaparmsopi.⁶³ Með geislameðferð má draga verulega úr staðbundinni endurkomu endaparmskrabbameins eftir brottnám æxlisins.⁶⁴

Ef 5-FU eða capecitabín-lyfjameðferð er gefin samtímis geislameðferð (*concurrent chemoradiation therapy*, geisla-lyfjameðferð) má draga enn frekar úr staðbundinni endurkomu. Árangur er bestur og aukaverkanir minni ef geislameðferð er beitt fyrir aðgerð miðað við geislameðferð að aðgerð lokinni.⁶⁵ Á Norðurlöndunum er algengt að beita svokallaðri styttri geislameðferð þar sem gefnir eru háir geislaskammtar í 5 daga (5 Gy x 5).⁶⁶ Aðgerð er svo oftast gerð tveimur til þremur dögum eftir geislameðferð. Í sumum tilvikum vex æxlið utan þeirra marka sem talin eru gefa möguleika á fullkomnu brottnámi æxlis (R0) og er þá gjarnan beitt lengri geislameðferð (1,8 Gy x 28) með krabbameinslyfjum. Slík geislameðferð

er sjaldan notuð í Bandaríkjunum en nýleg rannsókn sýndi lítinn mun á þessum tveimur meðferðum.⁶⁷ Á Íslandi er yfirleitt beitt lengri geislameðferð samhliða krabbameinslyfjameðferð fyrir skurðaðgerð.

Við greiningu og val á meðferð er mikilvægt að staðsetja endaparmsæxli nákvæmlega með tilliti til endaparmshringvöðva og grindarbotnsvöðva. Endaparmi er skipt í þrjá hluta, neðri (0-5 cm), mið (6-10 cm) og efri hluta (11-15 cm). Fjarlægð frá endaparmsopi eða tenntu línu endaparmsgangs (*dentate line*) er mæld með stífri endaparmsspeglun (*rigid proctoscope*) þar sem mæliskekkja getur verið við sveigjanlega speglun. Nákvæm staðbundin stigun er afar mikilvæg. Við stigun er notuð ómskoðun á endaparmi um holsjá (*endorectal ultrasound*) eða segulómun. Með segulómun er að hægt að meta hringlægar skurðbrúnir (*circumferential resection margin*, CRM). Allt að 20% sjúklinga með neikvæða eitla við ómskoðun (T3N0-stig) reynast hafa eitlameinvörp við aðgerð.⁶⁸

Ef endaparmsæxli er lágt eða ífarandi í hringvöðvana þarf að fjarlægja endaparminn og útbúa varanlega þarmarauf eða stóma (gagnert brottnám, *abdominoperineal resection*, APR). Mælt er með 2 cm neðri mörkum hið minnsta, en oft er hægt að þyrma endaparmsvöðvunum í mið- og lágu æxlum að því gefnu að 1 cm neðri mörk náist.⁶⁹ Með bættri skurðtækni og geislameðferð má lækka tíðni gagners brottnáms úr 60% í 27%.⁷⁰ Smækkun æxlis (*downstaging*) með geislalyfjameðferð fyrir aðgerð getur í stöku tilfelli hlífð endaparmsvöðva og þar með komist hjá varanlegri þarmarauf. Starfshæfni mjög lágrar tengingar (*colanal anastomosis*) getur verið léleg og varanleg þarmarauf því betri kostur, sérstaklega hjá öldruðum og þeim sem þjást af hægðaleka.

Vegna eðlis gagners brottnáms má íhuga staðbundið brottnám staðbundins endaparmsæxlis á lágu stigi, annaðhvort með hefðbundnu brottnámi um endaparm (*transanal excision*) eða með TEM-smásjártækni (*Transanal Endoscopic Microsurgery*). Síðarnefnda aðferðin var þróuð í Þýskalandi snemma á 9. áratugnum og er einkum notuð til að fjarlægja æxli sem eru ofarlega í endaparmi.⁷¹ Við val á meðferð – staðbundið brottnám eða gagnert – er afar mikilvægt að gera sér grein fyrir líkum á eitlameinvörpum og þar með horfum. Tíðni eitlameinvarpa eykst mjög með stigi frumæxlis og skýrir ávinning þess að fjarlægja garnahengi og eitla. Tíðni eitlameinvarpa er 9% við T1-æxli, 25% við T2 og 45% við T3-æxli.⁷² T1-æxli vaxa í gegnum vöðvalag slímmunnar (*muscularis mucosa*) inn í undirslímu (*submucosa*). T1-æxli má flokka eftir dýpt í undirslímu (*submucosa*, sm) í sm1-3 (einfaldast að skipta undirslímu í þriðjunga). Eitlameinvörp eru algengari með hærra sm-stigi. Líkur á endurkomu krabbameina eru samhljóma þessum tölum. Þegar tölum er stillt upp á móti lífsgæðum, aukakvillum og dánartíðni eftir gagnert brottnám munu sumir sjúklingar kjósa staðbundna aðgerð. Tis (*in situ*) og T1 eru oftast fjarlægð með staðbundinni aðgerð en mikilvægt er að gera sér grein fyrir að eitlaferð finnst í 6-11% tilvika. Fyrir T1-æxli með ýga þætti (*aggressive features*) eins og illa þroskað æxli, blóð- eða sogæðaiferð, eða æxli með slímkirtilsþætti (*mucinous features*) má íhuga stoðmeðferð eftir staðbundna aðgerð eða framkvæma gagnert brottnám. T2-æxli án eitlameinvarpa sem eru staðsett í hæfilegri fjarlægð (>5 cm) frá hringvöðva eru oftast fjarlægð með endaparmsbrottnámi eingöngu. T2-æxli sem fjarlægð eru með staðbundinni aðgerð eingöngu (yfirleitt vegna þess að sjúklingur hafnar gagngeru brottnámi) ætti að meðhöndla með viðbótar lyfja- og geislameðferð.⁷³

Sjúkling með T3-æxli eða líkleg eitlameinvörp ber að meðhöndla með lyfja- og geislameðferð og svo aðgerð. Gefin er annaðhvort stutt (25 Gy í 5 meðferðum) eða löng (50,4 Gy) geislameðferð. Gert er lágt fremra endaparmshögg (*low anterior resection*) eða gagnert brottnám endaparms (*abdominoperineal resection*). Sýnt hefur verið fram á óyggjandi ávinning þess að framkvæma endaparmsbrottnám með fósturfræðilega legu endaparms í huga með svokallaðri TME-aðferð (*total mesorectal excision*).⁷⁴ Sú aðferð tryggir að allt endaparmshengið (*mesorectum*) sé fjarlægt að mesorectal fasciu („The Holy Plane“) og þar með allir fráveitandi eitlar endaparms.⁷⁵

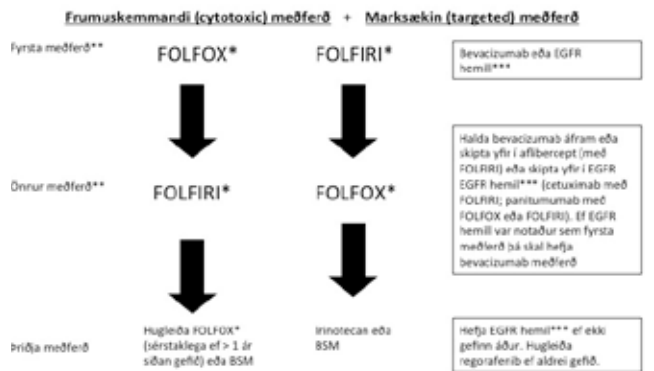
Habr-Gama og félagar hafa á eftirtektarverðan hátt ýtt við hefðum í meðferð á endaparmskrabbameini. Sjúklingum sem svöruðu fullkomlega (sýndu engin klínísk merki um æxlisvöxt (*complete clinical responders*, cCR) eftir lyfja- og geislameðferð) var fylgt eftir með ströngu eftirliti. Fimm ára lifun og lifun án sjúkdóms var betri hjá þeim miðað við hópinn sem ekki svaraði fullkomlega og gekkst undir skurðaðgerð.⁷⁶ Aðrir hafa sýnt fram á svipaðan árangur af geislalyfjameðferð án skurðaðgerðar og mætti því hugleiða þessa nálgun í völdum tilfellum.⁷⁷

Lyfjameðferð eftir skurðaðgerð þar sem geislalyfjameðferð var beitt fyrir er gjarnan notuð, þó svo engar slembirannsóknir hafi verið gerðar sem sýna óyggjandi fram á bætta lifun. Nýleg samanburðarrannsókn á 21 rannsókn bar saman horfur hjá sjúklingum sem fengu eða fengu ekki lyfjameðferð. Niðurstöður sýndu bætta lifun með 5-FU lyfjameðferð en í einungis einni rannsókn höfðu sjúklingar fengið geislameðferð fyrir aðgerð og því er óljóst hversu mikið lyfjameðferð eftir aðgerð bætir við hjá sjúklingum sem fengu geislalyfjameðferð.⁷⁸ Engu að síður er sjúklingum með stig II/III sjúkdóm oft boðin lyfjameðferð í 6 mánuði eftir aðgerð þar sem niðurstöður viðbótarkrabbameinslyfjameðferðar í ristilkrabbameini eru yfirfærðar á endaparmskrabbamein.⁵⁴ Klínískar leiðbeiningar í Bandaríkjunum (NCCN) og leiðbeiningar samtaka evrópskra krabbameinslyflækna (ESMO) mæla með lyfjameðferð fyrir alla á stigi II-III.^{31,50} Ef sjúklingur sem talinn var hafa ristilkrabbamein reynist við aðgerð vera með endaparmskrabbamein (æxli staðsett fyrir neðan lífhimnu; *peritoneal reflection*), er gjarnan beitt svokallaðri samlokuaðferð eftir aðgerð. Gefin er lyfjameðferð með 5-FU/LV (eða capecitabíni) eða FOLFOX er gefin í tvo mánuði, svo 5-FU/capecitabín með geislameðferð í 5-6 vikur og svo aftur lyfjameðferð í tvo mánuði.⁷⁹

Meðferð útbreidds sjúkdóms

Útbreitt krabbamein í ristli eða endaparmi er í flestum tilfellum ólæknandi sjúkdómur og er meðferð yfirleitt með krabbameinslyfjum. Ef meinvörp eru fá og bundin við lifur eða lungu, er stundum hægt að fjarlægja þau ásamt gjöf krabbameinslyfjameðferðar. Einnig getur þurft að fjarlægja frumæxli í ristli valdi þau verulegum þrengingum eða blæðingum. Stoðnet eru áhrifarík, hafa tiltölulegar litlar aukaverkanir og ísetning þeirra krefst alla jafna ekki innlagnar.⁸⁰ Ekki hefur verið sýnt fram á ávinning af því að fjarlægja frumæxli í einkennalausum sjúklingum og eru áhrif slíkrar aðgerðar á lifun umdeild.⁸¹⁻⁸³

Umtalsverðar breytingar hafa orðið á meðferð útbreidds krabbameins í ristli og endaparmi á síðasta áratug með tilkomu nýrra lyfja.⁸⁴ Meðferð er jafnan líknandi og miðar að því að auka



Mynd 2. Meðhöndlun sjúklinga með útbreitt ristil- eða endaparmskrabbamein.

ævilengd og viðhalda lífsgæðum sjúklings. Ef lyfjameðferð er ekki gefin er meðallifun um 7 mánuðir.⁸⁵

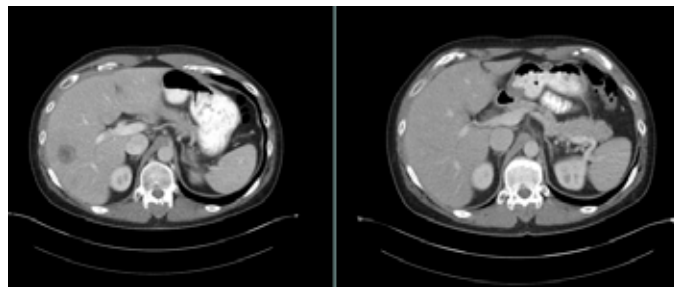
Með tilkomu nýrra lyfja síðastliðin 10-15 ár hefur meðallifun meðhöndlaðra sjúklinga aukist úr 10-12 mánuðum í 20-24 mánuði og 5 ára lifun farið úr 1% upp í 10%.⁸⁶ Yfirleitt er beitt fjölylfjameðferð þar sem 5-FU/LV eða capecitabín eru gefin, annaðhvort með oxaliplatíni (FOLFOX, CAPOX) eða írinótecáni (FOLFIRI) og eru þær jafnvirkar sem fyrsta meðferð (sjá mynd 2).⁸⁷ Þegar æxli hættir að svara annaðhvort FOLFOX eða FOLFIRI er skipt yfir í hina meðferðina en slík nálgun getur bætt lifun umtalsvert.⁸⁸ Í 50-60% tilfella smækkar æxlið (*objective response*) við fyrstu meðferð. Í um 20-30% stendur æxlisstærð í stað (*stable disease*) en í 20% tilfella svarar æxlið ekki fyrstu lyfjameðferð (*progressive disease*). Svörun endist að miðgildi í 10-14 mánuði á fyrstu meðferð (*first line*). Á annarri meðferð (*second line*) má búast við smækkun á æxlum í 5-15% tilfella og svörun stendur að miðgildi í 2-6 mánuði.⁸⁹ Flestir álita að best lifun náist með nær samfelldri krabbameinslyfjameðferð uns ástand sjúklings leyfir ekki frekari meðferð, sjúklingur ákveður að þiggja ekki frekari meðferð eða meðferðarúrræði eru uppurin. Oft er beitt stífri upphafsmeðferð í 4-6 mánuði en síðar skipt yfir í viðhaldsmeðferð með færri lyfjum sem alla jafna þólast betur. Þegar æxlisvaxtar gætir á ný er meðferðin hert aftur og öðrum lyfjum beitt.^{90,91} Meðferðarhlé skyldi forðast þar sem slík hlé eru talin geta leitt til styttri lifunar.

Á síðari árum hefur nýjum lyfjum verið beitt sem vinna gegn ákveðnum þáttum í vaxtarferli æxlanna (marksækin meðferð). Stökkbreytingar í KRAS-geninu koma fyrir í 40% æxla og spá fyrir um svörun við EGFR-hemla meðferð^{92,93} þar sem æxli með stökkbreytingar eru ónæm gagnvart þessari meðferð. Stökkbreytingar

Tafla III. ECOG-færnikvarðinn til mats á getu sjúklinga.

0	Engar hömlur á færni
1	Fær um léttu vinnu, hömlur á erfiðisvinnu
2	Sjálfþjarga en ófær um að vinna. Á fótum meira en 50% af vöktíma
3	Þarfnast hjálpar við athafnir daglegs lífs. Bundinn við rúm eða stól meira en 50% af vöktíma
4	Algerlega ósjálfbjarga, rúmfastur
5	Látinn

ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group



Mynd 3. Tölvusneiðmynd af kvið sem sýnir lifrarmeinvörp fyrir og eftir tveggja mánaða meðferð með írinótecán og panitumumab, gefið sem þriðja (third line) meðferð í sjúklingi með æxli án stökkbreytingar í KRAS.

í BRAF-geninu koma fyrir í 5-10% æxla á stigi IV og spá fyrir um verri horfur, en virðast ekki spá fyrir um svörun við EGFR- eða VEGF-hemla meðferð.⁹⁴

Lyf gegn *epidermal growth factor*-viðtækinu (EGFR), cetuximab og panitumumab, hafa bætt lifun sjúklinga ef þeim er bætt við hefðbundna krabbameinslyfjameðferð en hafa einnig virkni ein og sér.^{93,95,96} Þessi lyf minnka æxli í 10-20% tilfella og lengja lifun um 6-8 vikur hjá sjúklingum sem hafa hætt að svara öðrum meðferðum.^{96,97} Cetuximab virðist einnig geta endurvakið næmi æxla fyrir írinótecáni.⁹⁸ Því er þessum EGFR-hömlum oft beitt sem þriðju meðferð (mynd 3). Annar lyfjaflokkur sem hefur bætt horfur lítillaga eru lyf sem beinast að VEGF-viðtakanum (*vascular endothelial growth factor*, VEGF). Tvö slík lyf eru á markaði, bevacizumab og aflibercept.⁹⁹⁻¹⁰¹ Þó þessi umræddu nýju lyf séu hjálpleg verður að geta þess að viðbótarávinningur með lengri lifun er minniháttar, yfirleitt 6-8 vikur, og þessi lyf eru mjög dýr og óljóst hvort meðferðin svarar kostnaði.¹⁰² Nýjasta lyfið sem kom á markað í Bandaríkjunum haustið 2012 heitir regorafenib og er týrósínkínasahemill sem er gefið í töfluformi og virðist hafa nokkra virkni í tilfellum þar sem öll fyrri meðferð hefur hætt að virka og lengir lifun að jafnaði um 6 vikur umfram lyfleysu.¹⁰³

Staðsetning meinvarpa getur spáð fyrir um lifun. Sjúklingar með meinvörp í lifhimnu hafa styttri lifun miðað við sjúklinga með meinvörp í lifur eða lungum.¹⁰⁴ Þörf er á betri meðferðarúræðum fyrir lifhimnumeinvörp. Skurðaðgerðum þar sem allur æxlisvöxtur er fjarlægður og hitaðri lausn krabbameinslyfja helld inn í kviðarhol (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*, HIPEC) hefur verið beitt ef æxlin eru bundin við lifhimnu. Þessa meðferð má íhuga í völdum tilfellum, einkum ef um er að ræða hægðengari æxli.^{105,106}

Almennt ástand sjúklings, mælt með færnikvarða ECOG (*ECOG Performance status*, tafla III), spáir þó best fyrir um lifun. Meðallifun sjúklinga með PS 2 reyndist 8,5 mánuðir en 17,3 mánuðir hjá sjúklingum með PS 0-1 þegar þessum tveimur hópum var gefin lyfjameðferð.¹⁰⁷ Það ber að íhuga hvort gefa eigi sjúklingum með PS 2 lyfjameðferð. Undantekning frá því væri ef lélegur PS er tengdur krabbameininu en þá getur meðhöndlun krabbameinsins bætt PS og horfur.¹⁰⁷

Meðferð meinvarpa sem bundin eru við lifur

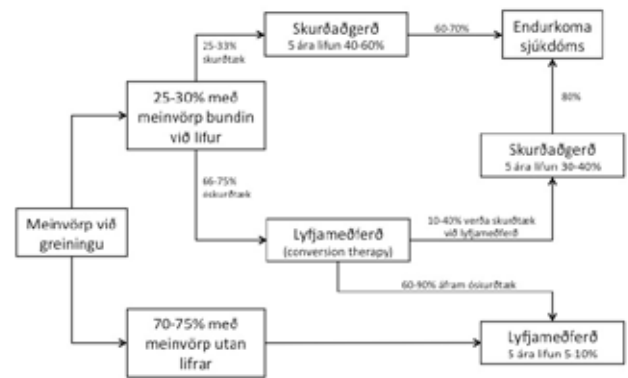
Þriðjungur sjúklinga sem greinist með sjúkdóm á stigi IV hefur eingöngu meinvörp í lifur. Eins geta lifrarmeinvörp greinst við endurkomu sjúkdóms. Ef hægt er að fjarlægja meinvörp með aðgerð er 5 ára lifun allt að 45%. Þetta er betri árangur en af



Mynd 4. Tölusneðmynd af kvið sem sýnir stór og dreifð lifrarmeinvörp í bæði hægri og vinstri hluta lifur.

lyfjameðferð eingöngu. Sjúklingar án endurkomu 10 árum eftir aðgerð eru almennt taldir læknaðir.^{50,108} Því skyldi alltaf leita álits skurðlæknis með reynslu af lifrarskurðaðgerðum ef meinvörp eru bundin við lifur og talið er að beita megja aðgerð. Mikilvægt er að ná öllum æxlisvexti með hreinum skurðbrúnum (R0)¹⁰⁹ og skyldi því ekki leggja í lifrabrottnám nema talið sé að R0 brotttnám náist. Sjúklingar með fjögur eða færri skurðtæk lifrarmeinvörp virðast ekki hafa bætt lifun af lyfjameðferð fyrir og eftir skurðaðgerð borið saman við skurðaðgerð eina og sér.^{110,111} Því hneigjast margir að aðgerð fyrst ef meinvörp eru fá og skurðtæk og gefa svo FOL-FOX-lyfjameðferð í 4-6 mánuði. Það er óljósara hvað skuli gera ef sjúklingar hafa fleiri en fjögur lifrarmeinvörp eða stór (>5 cm) meinvörp. Lifun er verri hjá þessum sjúklingum og skyldi því hugleiða lyfjameðferð.

Stundum er hægt að minnka óskurðtæk lifrarmeinvörp með lyfjameðferð svo þau verði skurðtæk (*conversion chemotherapy*).¹¹² Stök eða fáein lungnameinvörp má í sumum tilvikum fjarlægja með skurðaðgerð.¹¹³ Lifrarmeinvörp má fjarlægja í sömu aðgerð og upphaflega ristil- eða endaparmsæxlið án hærri dánartíðni eða veikinda miðað við tvær aðgerðir. Hins vegar er ekki ljóst hvort munur sé á langtímaendurkomum ef ein eða tvær aðgerðir eru gerðar.¹¹⁴



Mynd 5. Meðferð sjúklinga með lifrarmeinvörp við greiningu. Byggt á mynd sem er að finna í þessari heimild: Haraldsdóttir S, Wu C, Bloomston M, Goldberg RM. What is the optimal neo-adjuvant treatment for liver metastasis? *Ther Adv Med Oncol* 2013; 5: 221-34.

Lokaorð

Krabbamein í ristli og endaparmi er þriðja algengasta krabbameinið í hinum vestræna heimi. Framfarir síðastliðinna 10-15 ára í skimun, skurðaðgerðum og lyfjameðferð hafa bæði dregið úr tíðni krabbameina í ristli og endaparmi og bætt horfur sjúklinga. Samvinna heilbrigðisstétta, þar með talið meltingarfæralækna, skurðlækna, meinafræðinga, röntgenlækna, krabbameinshjúkunarfræðinga og krabbameinslækna, er mikilvæg til að veita sem besta meðferð og stuðla að lækningu þar sem hægt er. Ný lyf og lyfjameðferðir sem beitt er gegn ákveðnum próteinum sem eru mikilvæg krabbameinsvexti hafa bætt horfur og eru ótalmörg slík lyf í framleiðslu og lyfjarannsóknunum víðs vegar um heim. Meðferð verður sífellt meira einstaklingsbundin þar sem greina þarf einstaklings- og æxlisbundna þætti, svo sem stökkbreytingar í æxlínu til að geta beitt rétttri meðferð. Gera má ráð fyrir því að þessi þróun muni breyta krabbameinsmeðferð talsvert á næstu árum og áratugum. Hins vegar er meðferð þessara sjúkdóma afar dýr og því mikilvægt að komið verði á fót skimun á Íslandi sem fyrst. Leiðbeiningar landlæknis eru komnar til ára sinna og mæla með aðferð sem er lítið notuð í dag þar sem nákvæmari aðferðir eru nú til. Vonandi munu framfarir í greiningu og meðferð ristil- og endaparmskrabbameina bæta horfur sjúklinga á komandi árum.

ENGLISH SUMMARY

Colorectal cancer – Review

Haraldsdóttir S¹, Einarsdóttir HM², Smaradóttir A³, Gunnlaugsson A⁴, Hálfðanarson ThR⁵

Colorectal cancer is the third most common cancer in the Western hemisphere and the incidence increases with increasing age. Most colorectal cancers are localized with or without lymph node metastases. Up to 20% of patients present with metastatic disease, most commonly to the liver. Surgery is the only curative therapy for localized colorectal cancer and adjuvant chemotherapy is usually recommended for patients

with lymph node metastases. Surgery, radiation therapy and chemotherapy are the key components of rectal cancer therapy. Selected patients with recurrent and metastatic disease can be salvaged with surgery but chemotherapy remains the mainstay of therapy for advanced colorectal cancer. Substantial progress has been observed in the treatment of metastatic colorectal cancer in recent years.

Key words: Colorectal cancer, colon cancer, rectal cancer, screening, therapy, prognosis, surgery, radiation therapy.

Correspondence: Þorvarður R. Hálfðanarson, halfdanarson.thorvardur@mayo.edu

¹The Ohio State University Comprehensive Cancer Center, ²Yale School of Medicine, Department of Gastrointestinal Surgery, ³Oncology, dep. 20A, Landspítali, 110 Reykjavík, ⁴Lund University Hospital, Sweden, ⁵Mayo Clinic Cancer Center, Division of Hematology & Medical Oncology.

Heimildir

- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 130-60.
- Kuipers EJ, Rosch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 130-42.
- Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Johannessen TB, Klint A, Kotlum JE, et al. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 5.3 (25.04.2013). Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. ancr.nu - oktober 2013.
- Cancer MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688-94.
- Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1695-8.
- Snaebjornsson P, Jonasson L, Jonsson T, Moller PH, Theodors A, Jonasson JG. Colon cancer in Iceland—a nationwide comparative study on various pathology parameters with respect to right and left tumor location and patients age. *Int J Cancer* 2010; 127: 2645-53.
- Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 411-6.
- Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, Sparen P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 145-52.
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-29.
- Alexiusdottir KK, Moller PH, Snaebjornsson P, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Bjornsson ES, et al. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47: 795-801.
- SEER Stat Fact Sheets: Colorectal Cancer (seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html). Vol. 2009.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919-32.
- Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7.
- Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326: 658-62.
- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 746-74, 774 e741-744; quiz e712-743.
- Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765-78.
- Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritsch L. Physical Activity and Risks of Proximal and Distal Colon Cancers: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1548-61.
- Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet* 2012; 379: 1591-601.
- Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 391-401.
- Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005; 294: 2849-57.
- Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1471-83.
- Larsson SC, Wolk A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2006; 119: 2657-64.
- Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812-5.
- Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 328: 901-6.
- Theodors A, Sigurdsson F, Jónsson JS, Cariglia N, Ólafsson S, Stefánsson T. Skimun fyrir krabbameinum í ristli og endaparmi. Klínískar leiðbeiningar. Landlæknisembættið 2002. landlaeknir.is/gaedi-og-efirlit/heilbrigdisstarfs-folk/klínískar-leiðbeiningar/leiðbeiningar/item15089/Ristlikrabbamein - febrúar 2013.
- Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1095-105.
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1106-14.
- Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697-706.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010; 59: 666-89.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer. Version 3.2013. 2012.
- Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleschman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 583-96.
- Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269-84.
- Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344: 707-11.
- Senagore AJ, Warmuth AJ, Delaney CP, Tekkis PP, Fazio VW. POSSUM, p-POSSUM, and Cr-POSSUM: implementation issues in a United States health care system for prediction of outcome for colon cancer resection. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1435-41.
- Langewin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg* 1984; 147: 330-3.
- A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2050-9.
- Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, Jr., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg* 2007; 246: 655-62; discussion 662-54.
- Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 44-52.
- Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 477-84.
- Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1718-26.
- Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AM, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3061-8.
- Luglio G, Nelson H. Laparoscopy for colon cancer: state of the art. *Surg Oncol Clin N Am* 2010; 19: 777-91.
- Turnbull RB, Jr., Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967; 166: 420-7.
- Rouffet F, Hay JM, Vacher B, Fingerhut A, Elhadad A, Flamant Y, et al. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. French Association for Surgical Research. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 651-9.
- Law CH, Wright FC, Rapanos T, Alzahrani M, Hanna SS, Khalifa M, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84: 120-6.
- Whelan RL, Wong WD, Goldberg SM, Rothenberger DA. Synchronous bowel anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 365-8.
- Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109-16.
- Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-19.
- Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-516.
- Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-47.
- Gill S, Loprinzi C, Kennecke H, Grothey A, Nelson G, Woods R, et al. Prognostic web-based models for stage II and III colon cancer: A population and clinical trials-based validation of numeracy and adjuvant! online. *Cancer* 2011; 117: 4155-65.
- Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2335-42.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.
- Sanoff HK, Carpenter WR, Sturmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2624-34.
- Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353-60.
- de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1225-33.
- Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1383-93.
- Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8664-70.
- Mant D, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3-5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: FACS randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 3500).
- Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8512-9.

63. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 1354-62.
64. Minsky BD. Progress in the treatment of locally advanced clinically resectable rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2011; 10: 227-37.
65. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
66. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *Swedish Rectal Cancer Trial*. *N Engl J Med* 1997; 336: 980-7.
67. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33.
68. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, Valentini V, Jeong SY, Rodriguez-Bigas MA, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368-73.
69. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, et al. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007; 245: 88-93.
70. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
71. Qi Y, Stoddard D, Monson JR. Indications and techniques of transanal endoscopic microsurgery (TEMs). *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1306-8.
72. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 322-6.
73. Garcia-Aguilar J, Mellgren A, Sirivongs P, Buie D, Madoff RD, Rothenberger DA. Local excision of rectal cancer without adjuvant therapy: a word of caution. *Ann Surg* 2000; 231: 345-51.
74. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1: 1479-82.
75. Heald RJ. The 'Holy Plane' of rectal surgery. *J R Soc Med* 1988; 81: 503-8.
76. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711-7; discussion 717-8.
77. Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 2012; 256: 965-72.
78. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD004078.
79. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
80. Baron TH, Wong Kee Song LM, Repici A. Role of self-expandable stents for patients with colon cancer (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 653-62.
81. Faron M, Bourredjem A, Pignon JP, Bouche O, Douillard JY, Adenis A, et al. Impact on survival of primary tumor resection in patients with colorectal cancer and unresectable metastasis: Pooled analysis of individual patients' data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 3507).
82. Cirotchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD008997.
83. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3223-38.
84. Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer* 2008; 112: 1879-91.
85. Gray BN. Colorectal cancer: the natural history of disseminated disease - a review. *Aust N Z J Surg* 1980; 50: 643-6.
86. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5721-7.
87. Cartwright TH. Treatment decisions after diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012; 11: 155-66.
88. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9441-2.
89. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
90. Chibaudel B, Maingault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-33.
91. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, Burzykowski T, Quinaux E, Cervantes A, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3224-9.
92. Lievre A, Bacht JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 3992-5.
93. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluskis J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-17.
94. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103-14.
95. Adelstein BA, Dobbins TA, Harris CA, Marschner IC, Ward RL. A systematic review and meta-analysis of KRAS status as the determinant of response to anti-EGFR antibodies and the impact of partner chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1343-54.
96. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-13.
97. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2011-9.
98. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
99. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012; 12: 89.
100. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
101. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.
102. Rinaldi F, George E, Adler AI. NICE guidance on cetuximab, bevacizumab, and panitumumab for treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. *Lancet Oncol* 2012; 13: 233-4.
103. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-12.
104. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012; 30: 263-7.
105. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2426-32.
106. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol* 2012; 13: e362-369.
107. Sargent DJ, Kohne CH, Sanoff HK, Bot BM, Seymour MT, de Gramont A, et al. Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1948-55.
108. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4575-80.
109. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-22, discussion 722-4.
110. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results. *J Clin Oncol* 2012; 30 (suppl; abstr 3508).
111. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-16.
112. Halfdanarson TR, Kendrick ML, Grothey A. The role of chemotherapy in managing patients with resectable liver metastases. *Cancer J* 2010; 16: 125-31.
113. Vidarsdottir H, Moller PH, Gudbjartsson T. Skurðmeðferð lungnameinvarpa - yfirlitsgrein um ábendingar og árangur meðferðar. *Læknablaðið* 2013; 99: 137-43.
114. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 1279-89.